



**Universidad de Concepción
Facultad de Farmacia**

DEPRESCRIPCIÓN DE BENZODIACEPINAS EN PERSONAS MAYORES CON PROBLEMAS DE INSOMNIO Y/O ANSIEDAD

POR ESTEBAN ALEJANDRO MUÑOZ OLIVA

Seminario de internado presentado a la Facultad de Farmacia de la Universidad de Concepción para optar al título profesional de Químico Farmacéutico

Profesor Guía

Tamara Andrea Sandoval Quijada

Facultad de Farmacia, Universidad de
Concepción

Profesional Centro de Práctica

Mireya Riquelme Rivas

Jefa de Farmacia Hospital de la Familia y la
Comunidad de Yumbel

marzo, 2021
Concepción, Chile

Se autoriza la reproducción total o parcial, con fines académicos, por cualquier medio o procedimiento, incluyendo la cita bibliográfica del documento.



TABLA DE CONTENIDOS

| | |
|--|------|
| TABLA DE CONTENIDOS | III |
| ÍNDICE DE TABLAS..... | V |
| ÍNDICE DE ILUSTRACIONES..... | VI |
| RESUMEN..... | VII |
| ABSTRACT | VIII |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 2. OBJETIVOS | 4 |
| 2.1. Objetivo general | 4 |
| 2.2. Objetivos específicos | 4 |
| 3. MATERIALES Y MÉTODOS | 5 |
| 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN | 7 |
| 4.1. Caracterización del uso de BZD..... | 7 |
| 4.1.1. Agonistas de Receptores de BZD..... | 7 |
| 4.1.2. Clasificación de BZD..... | 8 |
| 4.2. Las BZD y su consumo en PM | 11 |
| 4.2.1. BZD e insomnio en PM | 12 |
| 4.2.2. Fármacos Z e insomnio en PM | 13 |
| 4.2.3. BZD y ansiedad en PM | 14 |
| 4.3. Riesgos asociados al consumo de BZD en PM..... | 15 |
| 4.3.1. BZD y dependencia..... | 15 |
| 4.3.2. BZD y Caídas en PM | 17 |
| 4.3.3. BZD y deterioro cognitivo en PM..... | 18 |
| 4.4. Deprescripción de BZD en PM | 18 |
| 4.4.1. Deprescripción de BZD y abstinencia | 23 |
| 4.5. Alternativas coadyuvantes a la deprescripción de BZD..... | 24 |
| 4.5.1. Psicoterapia | 24 |
| 4.5.2. Los antidepresivos | 25 |
| 4.5.3. Antihistamínicos AH1 | 26 |
| 4.5.4. Melatonina..... | 27 |

4.5.5. Valeriana27

4.6. Algoritmo de apoyo en la toma de decisiones al deprescribir BZD en PM29

5. CONCLUSIÓN.....31

6. REFERENCIAS33



ÍNDICE DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla 4.1. Propiedades farmacológicas de las BZD y análogos más utilizadas..... | 9 |
| Tabla 4.2. Principales interacciones farmacológicas de las BZD | 10 |
| Tabla 4.3. Test de predicción de dependencia a hipnóticos..... | 17 |
| Tabla 4.4. Medidas de higiene de sueño..... | 25 |



ÍNDICE DE ILUSTRACIONES

Figura 4.1. Algoritmo de apoyo en la toma de decisiones al deprescribir BZD en PM..... 30



RESUMEN

Objetivo: Evaluar la deprescripción de benzodiazepinas (BZD) en personas mayores (PM) con problemas de insomnio y/o ansiedad. **Materiales y métodos:** La evidencia se generó mediante la revisión bibliográfica de investigaciones en bases de datos de revistas electrónicas como *Pubmed*®, *Embase*®, *Scielo*, *Cochrane Database of Systematic Reviews* y *Sciencedirect* donde se utilizaron las siguientes combinaciones de palabras claves: benzodiazepinas, deprescripción, adulto mayor, insomnio, ansiedad, dependencia y disminución dosis de benzodiazepinas. **Resultados y discusión:** El uso prolongado de BZD en PM se ha asociado con daños que aumentan su prevalencia conforme a la edad, y se relacionan directamente con efectos adversos como: caídas, deterioro cognitivo, tolerancia, dependencia, abuso y otros comportamientos paradójicos. Los esquemas de deprescripción de BZD en PM son cada vez más recomendados por la literatura, pues demuestran un mejor resultado en comparación a la interrupción abrupta del tratamiento, además de brindar mayor seguridad y apoyo al paciente ante una eventual aparición de efectos no deseados. **Conclusión:** distintas rutas de deprescripción de BZD han demostrado ser seguras por sus buenos resultados. Destacan las pautas de intervención algo más estructuradas, con disminución gradual de la dosis, apoyadas con entrevistas estandarizadas que abordan diferentes aspectos del consumo crónico de BZD, que asesoren al paciente en caso de dificultades en el proceso de deshabitación.

ABSTRACT

Objective: To assess the desprescribing process of benzodiazepines to people presenting anxiety, depression and insomnia. **Materials and methods:** Data was taken from the literary review of investigations retrieved at pubmed, embase, cochrane database of systematic reviews, scielo and sciencedirect using the following combination of words: desprescription, senior, insomnia, anxiety, dependance, reduce benzodiazepines dosis. **Results and discussion:** The extent use of BZD is a practice that has been associated to overruled health conditions depending on the edge of patients. It is also related to adverse side effects such body balance steadiness, cognitive damage, medication tolerance, dependency and abuse alongside other paradox behaviors. **Conclusion:** Distintic methods of deprescribing BZD have demonstrated to be safe procedures because of their satisfactory results. Structured intervention guides outstand, for they aim to reduce consumption dosis and are supported by standarized interviews which approach different aspects of chronic consumption of BZD assessing the patient in case of eventual abstinence symptoms and complications while deprescribin.

1. INTRODUCCIÓN

Según el manual de geriatría del Ministerio de Salud, (2019) actualmente en Chile la población de mayores de 60 años constituye un 14.1%, cifra que en el año 2050 corresponderá al 28.2% de la población total. En un estudio realizado en 2019 por Carr et al., en la división de geriatría de un hospital canadiense, se estimó que entre el 5% y el 30% de la población de edad avanzada recibe recetas de BZD para “problemas del sueño”.

De acuerdo con Cantero, (2018) las benzodiazepinas (BZD) son psicofármacos con principal uso en insomnio y trastornos de ansiedad (frecuentes en PM) durante un corto periodo de tiempo, pues “su uso prolongado aumenta el riesgo de desarrollar adicción y otros efectos adversos”, aunque también son utilizados para tratar convulsiones en la epilepsia o contracturas musculares.

Este grupo farmacológico es uno de los más prescritos a nivel mundial. Desde su surgimiento comenzaron a ser utilizados a gran escala, llegando incluso a desplazar los barbitúricos como sedantes e hipnóticos. El amplio margen terapéutico de las BZD permitió usarlas con menor riesgo que sus antecesores, pero y tomando en cuenta lo que argumenta Artagaveytia, (2018) su prescripción irracional es una realidad que afecta especialmente a poblaciones de mayor edad, ya que son más vulnerables a sus efectos deletéreos. De acuerdo con lo anterior y siguiendo a Domínguez, (2016) el uso de BZD entre las PM es una preocupación creciente, pues en estos pacientes se producen

cambios fisiológicos que afectan algunos parámetros farmacocinéticos, como la prolongación de la vida media, disminución de la capacidad de metabolización hepática y el aumento del volumen de distribución.

Entre un 14 - 25% de las PM reciben medicamentos potencialmente inapropiados (MPI), destacando las BZD de vida media larga. Debido a la prevalencia de enfermedades crónicas, este grupo etario es más susceptible a recibir terapias de larga duración, aumentando así el riesgo que surjan problemas relacionados con medicamentos. Es por eso que las BZD se han clasificado como "medicamentos potencialmente inapropiados" MPI para PM. Así lo expresó Carr et al., (2019) coincidiendo con la *American Geriatrics Society Beers Criteria*®, en su última versión, donde se recomienda evitar el uso de BZD de corta y larga acción en tratamiento de primera línea de personas que sufren de insomnio, así como la interrupción de quienes lo están tomando. El autor también hace referencia a los efectos secundarios a corto plazo comúnmente conocidos que incluyen cambios cognitivos, mareos y agitación paradójica; dependencia física y psicológica, aumento de caídas y accidentes que pueden ocurrir con el uso prolongado.

Producto del abuso de BZD, médicos, farmacéuticos y personal de enfermería consideraron la necesidad de desarrollar una estrategia de deshabitación de BZD como lo más urgente.

Ante la necesidad imperativa de discontinuar el tratamiento inadecuado de BZD, Farrel, Tsang y Raman, (2015) sugieren la deprescripción, como método de disminución gradual o abrupta del medicamento cuando este no es eficiente o cuyos potenciales riesgos sobrepasan los objetivos terapéuticos. Por lo general, y siguiendo la línea de Farrel,

Gavilán (2015), apunta que los médicos intentan disminuir o detener el tratamiento basándose en la experiencia y el juicio clínico, en lugar de utilizar un enfoque guiado por la evidencia.

El presente documento pretende evaluar la deprescripción de BZD, así como también seleccionar información útil para que sea utilizada por el personal de salud a modo de recomendación a la hora de deprescribir BZD en PM con problemas de insomnio y/o ansiedad.



2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo general

Evaluar la deprescripción de benzodiazepinas (BZD) en personas mayores (PM) con problemas de insomnio y/o ansiedad.

2.2. Objetivos específicos

- Describir los riesgos asociados al consumo de BZD en PM.
- Analizar los esquemas para la deprescripción de BZD en PM con problemas de insomnio y/o ansiedad.
- Desarrollar una propuesta para una adecuada deprescripción de BZD en PM.



3. MATERIALES Y MÉTODOS

El presente trabajo se construyó sobre la base de una revisión bibliográfica intensiva de investigaciones en bases de datos electrónicas indexadas como *Pubmed*®, *Embase*®, *Cochrane Database of Systematic Reviews* y libros de texto en páginas web de sociedades científicas nacionales e internacionales para llenar los vacíos de información; donde se utilizaron las siguientes combinaciones de palabras clave: benzodiacepinas, deprescripción, personas mayores, insomnio, ansiedad, dependencia, disminución dosis de benzodiacepinas, benzodiazepine, older people, insomnia, anxiety.

Como criterios de inclusión se consideraron artículos en inglés y español publicados con posterioridad al año 2014 (salvo algunas excepciones donde, por relevancia y naturaleza atemporal de la información, también fueron incluidas). Asimismo, se examinaron artículos de orientación médica, psiquiátrica o farmacéutica en el área clínica y estudios efectuados sobre una muestra de PM de 60 años o más. Se excluyeron artículos de orientación neurobiológica o cuya muestra eran pacientes con depresión.

Para el análisis de datos se acudió a las fuentes mencionadas anteriormente, donde se exponen los distintos mecanismos de deprescripción. Con los resultados obtenidos se realizó una primera selección mediante la lectura de títulos y resúmenes, con el fin de seleccionar solo los artículos que abordaban la temática pretendida. Luego, se realizó la evaluación y análisis de los artículos a utilizar mediante su lectura íntegra.

Se observaron las diferencias y se compararon los estudios de distintos autores, a partir de los cuales se desarrolló una propuesta que se tradujo en un algoritmo de apoyo a la toma de decisiones al deprescribir BZD en PM con problemas de insomnio y/o ansiedad. Dicho algoritmo es el resultado de las pautas de deprescripción más aceptadas entre los investigadores, y está dirigido a modo de recomendación al profesional de la salud, en especial a médicos y químicos farmacéuticos de atención primaria.



4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Se revisaron 211 artículos para determinar su elegibilidad. De estos, 95 fueron recuperados para la evaluación del texto completo y 57 se seleccionaron para elaborar esta revisión. Entre las investigaciones escrutadas, 27 fueron revisiones sistemáticas, 17 ensayos clínicos y 6 metaanálisis.

4.1. Caracterización del uso de BZD

4.1.1. Agonistas de Receptores de BZD

Las BZD son un grupo de psicofármacos con indicación principal en el manejo a corto plazo del insomnio y trastornos de ansiedad, aunque son utilizados para tratar convulsiones en la epilepsia o contracturas musculares. (Farrell, Tsang y Raman, 2015).

Según Fuentes Hita (2018), las BZD actúan a través de la unión al receptor del neurotransmisor Ácido γ -aminobutírico (GABA), siendo capaces de acoplarse al receptor gabaérgico con mayor afinidad que el propio neurotransmisor e interactuar de forma aleatoria con los receptores GABA, produciendo una acción hipnótica y ansiolítica. El mismo autor agrega que, las nuevas generaciones de BZD, como los denominados “fármacos Z” (zolpidem, zopiclona, eszopiclona y zaleplon) tienen un carácter más selectivo en su unión al receptor GABA, obteniendo un evidente efecto hipnótico.

Montes, Plascencia y Peris, (2014) apuntan que, como consecuencia de esta unión se produce un aumento de la frecuencia de la apertura del canal de cloro y, por lo tanto, un

incremento de la transmisión inhibitoria del neurotransmisor GABA. Además, plantean que según el lugar de unión en los receptores GABA la acción de las BZD es más ansiolítica o potencia el efecto sedante.

4.1.2. Clasificación de BZD

La selección de una BZD por sobre otra, radica en sus diferencias farmacocinéticas (Domínguez, 2016). Estos aspectos farmacocinéticos incluyen: su vida media, potencia, latencia y metabolismo, parámetros que influyen en la duración de acción y el predominio de un efecto farmacológico sobre otro.

Cantero (2018), clasificó las BZD y sus análogos en acción y vida media (ver tabla 4.1). Sin embargo, recalca que esta clasificación no debe ser el único criterio de selección a considerar, ya que el volumen de distribución es un parámetro sustancial al momento de determinar la duración de la acción de estos fármacos.

Domínguez (2016), menciona la importancia de la liposolubilidad de algunas BZD como el midazolam (vida media= 2 h) y diazepam (vida media=50 h) que tienen una fase de redistribución rápida luego de una dosis única intravenosa, por lo que las concentraciones plasmáticas disminuyen rápidamente, reduciendo así su efecto inicial. Esto explica por qué la vida media del fármaco no siempre se relaciona con la duración del efecto.

Tabla 4.1.

Propiedades farmacológicas de las BZD* y análogos de BZD más utilizados. (Cantero, 2016)

| Farmacocinética | Nombre genérico | Inicio de acción | Vida media(h) | Equivalente dosis Diazepam 10mg(mg) |
|---------------------------------|-----------------|-------------------|---------------|-------------------------------------|
| Acción corta (menos de 8 horas) | Clotiazepam | rápido | 5-6 | 10 |
| | Midazolam | rápido | 1-5 | 15 |
| | Triazolam | rápido | 3-5 | 0,5 |
| | Zolpidem | rápido | 1,5-2,4 | 10 |
| | Zopiclona | rápido | 5 | 7,5 |
| Acción intermedia (8-24 horas) | Alprazolam | rápido/intermedio | 12-15 | 0,5 |
| | Bromazepam | rápido | 10-20 | 3 |
| | Flunitrazepam | rápido | 15-30 | 1 |
| | Lorazepam | rápido | 11-30 | 1 |
| | Oxazepam | lento | 6-9 | 15 |
| Acción larga (más de 24 horas) | Clonazepam | intermedio | 22-33 | 0,5 |
| | Clordiazepóxido | intermedio | 1,5-4 | 2,5 |
| | Diazepam | rápido | 20-100 | 10 |
| | Flurazepam | rápido | 24-100 | 20 |
| | Quazepam | lento | 40-55 | 20 |

*BZD: Benzodiazepinas

Con respecto al metabolismo, las BZD se metabolizan por oxidación a nivel hepático, mayoritariamente en el sistema del citocromo P450 generando muchas veces metabolitos intermedios activos, que en general prolongan la duración del efecto del fármaco original. (Domínguez, 2016).

Así, por ejemplo, diazepam pasa de tener una vida media aproximada de 20 horas en individuos de 20 años, a una vida media de más de 80 horas en individuos de 80 años con función hepática normal para su edad. Según Montes, Plascencia y Peris (2014), estas variaciones no son tan importantes en las BZD cuya eliminación depende únicamente de la conjugación hepática. Según lo anterior Soyka, (2017) concluye que, a diferencia del proceso de metabolización hepática de oxidación, la conjugación no sufre cambios con la edad. Por ello las BZD que sólo sufren conjugación como lorazepam y Oxazepam son preferidas en PM y pacientes con hepatopatías. Sin embargo, al utilizar estos medicamentos se deben considerar de igual manera posibles interacciones farmacológicas, expuestas en tabla 4.2.

Tabla 4.2.

Principales interacciones farmacológicas de las BZD*. (Domínguez, 2016)

| | | |
|--------------------------------|------------------------------------|--|
| Interacciones farmacocinéticas | Aumentan la concentración de BZD | Digoxina ISRS** Isoniacida Ketoconazol Omeprazol Betabloqueantes Anticonceptivos |
| | Disminuyen la concentración de BZD | Antiácidos Carbamazepina Levodopa Cafeína Tabaco |
| Interacciones Farmacodinámicas | Aumentan efectos depresores | Antidepresivos Neurolépticos Anticonvulsivantes Antihistamínicos Opiáceos Alcohol |

*BZD: Benzodiazepinas. **ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

4.2. Las BZD y su consumo en PM

La prevalencia del uso de BZD en PM varía entre el 10% y el 42% en todo el mundo. Desde su descubrimiento en la década de 1950, los efectos sedantes, hipnóticos, ansiolíticos y anticonvulsivos de BZD se han aceptado cada vez más, transformándose en una práctica habitual entre los adultos (Liu et al., 2020). Sin embargo, su uso se extiende a situaciones sin indicación terapéutica con prescripciones irracionales convirtiéndose en tratamientos crónicos que puedan provocar efectos adversos. (Matud, 2017)

Airagnes et., al (2016) recomiendan evitar el uso de BZD (según criterios de STOPP-START y MPI) y retirarlas de forma gradual en cuyos casos el tratamiento crónico sea mayor a 4 semanas y el balance riesgo-beneficio sea negativo. Esto, en concordancia con Ettcheto, (2020) sobre los cambios farmacocinéticos y Farmacodinámicos, que sumados a los efectos hipnóticos-sedantes propios de las BZD acrecientan los riesgos de deterioro cognitivo, pérdida de equilibrio y cambios en la marcha, que, a su vez, contribuyen al aumento de caídas, delirium, fracturas e incluso demencia.

En 2018, Cantero estratificó el uso de BZD a través de un estudio realizado en un servicio de farmacia hospitalaria española, que tomó como muestra 1370 personas, 78 años promedio; obteniendo la siguiente distribución de porcentaje de pacientes según rango etario: entre 65 y 74 años, 470 pacientes (34,31%); entre 75 y 84 años, 434 pacientes (31,67%); entre 85 y 94 años 290 pacientes (21,17%); mayor de 95 años 176 pacientes (12,85%). El 11,31% de los participantes se encontraban en tratamiento con dos o más

BZD diferentes. Lormetazepam (30,77%), lorazepam (22,77%) y alprazolam (13,21%) fueron los más utilizados.

4.2.1. BZD e insomnio en PM

De acuerdo con la *American Psychiatric Association* (2013), el insomnio se define como la dificultad para iniciar, mantener o experimentar un sueño reparador, asociado a un deterioro del funcionamiento diario, como fatiga diurna, estado de ánimo negativo y falta de concentración.

Dado que la cantidad de sueño profundo (ondas lentas y movimiento ocular rápido MOR) disminuye con la edad, las PM tienen un mayor riesgo de despertarse a media noche y temprano en la mañana en comparación con los individuos más jóvenes. El insomnio es el trastorno del sueño más común en la vejez y afecta entre el 20 y el 50% de las PM de 65 años que como consecuencia presentan somnolencia excesiva diurna (McCrae, 2018)

En un ensayo clínico de la Universidad de Milán realizado por Manconi et al., en 2017, se sometió a 20 pacientes con diagnóstico de insomnio crónico primario a 13 controles de grabación polisomnográfica nocturna completa. Se demostró que el uso de BZD a largo plazo trae consigo una desorganización del sueño, pues se produce un aumento de la latencia del primer sueño MOR y una reducción del sueño de ondas lentas, disminuyendo la calidad de este.

En Alemania, Mokhar et al., (2018), recolectaron datos de 340 pacientes, de 72 años promedio, donde el insomnio fue el principal motivo para recetar BZD y fármacos Z;

encontraron además que las sustancias más consumidas fueron zopiclona (38,1%), oxazepam (18,1%) y lorazepam (13,8%).

4.2.2. Fármacos Z e insomnio en PM

Los fármacos Z, zolpidem, zopiclona, zaleplon y eszopiclona se promocionaron como hipnóticos, con mayor selectividad de unión a receptores y un perfil farmacocinético mejor en comparación a las BZD. Los principales argumentos a favor fueron su inicio de acción rápido, la vida media corta, una reducción de la latencia del sueño sin modificar la arquitectura de este y la disminución de los efectos residuales durante el día. (Gunja, 2013).

Estudios de vigilancia y post-comercialización de la *European Medicine Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions* (2019), sugieren que la prevalencia de efectos adversos de fármacos Z podrían haberse subestimado en comparación con las BZD, pues estos han resultado ser similares en efectos secundarios tales como problemas cognitivos y psicomotores. Esto hace que el balance beneficio-riesgo, sobre todo en PM, sea similar al de las BZD, por lo que se recomienda cautela al prescribir estos fármacos.

En concordancia; Mets, Volkerts y Olivier en un estudio en 2014, encontraron fuerte evidencia de que tanto las BZD como los fármacos Z están asociados con un mayor riesgo de fractura de cadera en las PM, y existe poca diferencia entre sus respectivos riesgos. Concluyeron, además, que este riesgo aumenta al comienzo del tratamiento. Por su parte, el *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE), en 2018,

clasificó estos medicamentos como “sin ventajas frente a las BZD en tratamientos prolongados”.

4.2.3. BZD y ansiedad en PM

Los datos del estudio de la *Epidemiologic Catchment Area*, llevado a cabo en Estados Unidos, indican que un 5,5% de las personas de 65 años o más presentan trastornos de ansiedad. (Manual Geriátrico, Ministerio de Salud, 2019).

Bozzo, G. (2010), en un estudio realizado en una farmacia privada de la ciudad Valdivia en 2010, encontró que el diagnóstico más asociado a la prescripción de BZD correspondía a estados ansiosos (40,6%); además resultó que el 43,4% de la muestra correspondía a personas de entre 56-95 años y que el clonazepam alcanzó más del 50% de las prescripciones seguido por el alprazolam con un 27,3 %.

Montes, Plascencia y Peris (2014), enfatizan que, en la valoración geriátrica de un paciente con síntomas sugestivos de ansiedad, se ha de determinar si la ansiedad es normal o patológica. Para esto es esencial evaluar posibles causas subyacentes, como el consumo de otros psicofármacos, historial previo de cuadros ansiosos o depresión; e indagar si se trata de la reacción a algún acontecimiento estresante o traumático, para así establecer un correcto diagnóstico clínico y realizar un enfoque terapéutico en concordancia.

Si bien las BZD producen un alivio rápido de los síntomas propios de un cuadro ansioso, Bielli en 2017 manifiesta que después de 4 a 6 semanas de tratamiento, sus efectos no difieren de manera significativa a los obtenidos con placebo, pues no constituyen el

tratamiento de fondo. El autor expresa que los antidepresivos (ISRS y antidepresivos tricíclicos ATC) en cambio, han demostrado su utilidad a largo plazo, pues tienen un menor potencial de dependencia que las BZD, por lo que se señalan como el tratamiento de elección en casos de ansiedad generalizada principalmente en situaciones con problemas de adicción o dependencia. Además, los antidepresivos tricíclicos pueden producir somnolencia, permitiendo tratar así este doble problema en los pacientes.

Por tanto, no está indicado el uso de BZD para tratar estados leves de ansiedad y en caso de usarlos, la duración del tratamiento debe ser corta, no superior a 4 semanas y en paralelo al antidepresivo hasta que este último alcance su acción terapéutica. Por su parte, Speranza (2015), recomienda no superar las 8-12 semanas incluyendo el tiempo de retirada.

Es esencial además, considerar un enfoque terapéutico no farmacológico, que entregue al paciente herramientas para enfrentar los síntomas de ansiedad, sin tener que recurrir automáticamente a los fármacos. *The Canadian Journal of Psychiatry* (2006), sugiere la terapia cognitivo-conductual (TCC) para tratar el trastorno de ansiedad generalizada, debido a su efectividad en la reducción de los síntomas de ansiedad a corto y largo plazo.

4.3. Riesgos asociados al consumo de BZD en PM

4.3.1. BZD y dependencia

La dependencia a BZD se debe a la adaptación fisiológica del organismo que aparece tras su uso prolongado de forma que, al interrumpir su administración, puede producir un malestar significativo que induce al individuo a mantener el consumo. Esta adaptación

es la base biológica para que se produzca tolerancia y que aparezcan síntomas de abstinencia al cesar su consumo. Según Cantero (2018), la dependencia puede aparecer incluso a dosis bajas y en tratamientos habituales de corta duración (no superiores a 4 semanas) y suele relacionarse con el síndrome de abstinencia de instauración lenta tras finalizar el tratamiento.

Un estudio realizado en un Centro de Salud en la zona suroriente de Santiago, incluyó a 1.081 pacientes con un promedio de edad de 61 años, de los cuales 332 (30,7%) utilizaban BZD, concluyó que un tercio de estos pacientes presentaban síntomas de dependencia y que la prevalencia es mayor en mujeres que en hombres con 76,7% frente 23,4%, respectivamente. (Castillo, 2019)

Otro estudio realizado en México por Gómez (2017), a PM de 65 años con tratamiento de BZD crónico, arrojó que el 69,2% presentó síntomas de dependencia. De la misma forma, 59,35% de los pacientes dependientes señalaron tolerancia a las BZD y 88,9% indicó presentar síntomas residuales tras la reducción o cese del consumo de BZD.

Con el fin de evaluar el grado de dependencia, Tyrer (1993), publicó un test de predicción de dependencia a hipnóticos (representado en la tabla 4.3), a través del cual se pueden establecer las pautas a seguir para una correcta deshabitación según el grado de dependencia de cada paciente.

Tabla 4.3.

Test de predicción de dependencia a hipnóticos.

| PARÁMETROS | PUNTOS | Resultados |
|---|--------|---|
| Benzodiacepina | 3 | 1-4: Cierto riesgo de dependencia. Retirada gradual mínimo 2 semanas |
| Dosis superiores a la dosis media | 2 | |
| Duración > 3 meses | 2 | |
| Personalidad dependiente o antecedentes de dependencia a drogas o alcohol | 2 | 5-8: Elevado riesgo de dependencia. Retirada gradual entre 4-12 semanas |
| Vida media corta (<8 horas) | 2 | 8-13: Dependencia presente. |
| Evidencia de tolerancia o aumento de dosis | 2 | Programa de retirada individualizado |

4.3.2. BZD y Caídas en PM

La frecuencia de las caídas aumenta con la edad y el grado de fragilidad, calculando que cada año se producen entre un 28% y un 35% de caídas en personas sobre 65 años (Fuentes Hita, 2018). Un metaanálisis de Bella, (2018) mostró que el riesgo de caídas en mayores de 60 años aumenta un 41% en individuos bajo tratamiento de BZD, y que existe directa relación entre el uso prolongado de BZD, la movilidad y la morbimortalidad del paciente. Asimismo, Domínguez en 2016, sugiere que el consumo de BZD aumenta 4,5 veces el riesgo de sufrir una fractura de cadera.

En concordancia, Mets (2014) y Donnelly (2017), agregan que ocurre un deterioro significativo del equilibrio después de una sola dosis y que tanto el uso de BZD como de fármacos Z es más peligroso durante los primeros 15 días en comparación con el uso continuo.

4.3.3. BZD y deterioro cognitivo en PM

Arrizabalaga (2017), manifiesta que el consumo prolongado de BZD incrementa el riesgo de padecer deterioro cognitivo afectando principalmente la atención y la memoria del individuo. Además, el riesgo de desarrollar demencia aumenta cuando el tratamiento es instaurado para tratar los síntomas iniciales de otras patologías como ansiedad, insomnio y depresión.

Un metaanálisis de estudios comparativos de Liu (2020), sobre efectos del uso y abuso de BZD en la cognición de PM, probó que la velocidad de procesamiento y la cognición global estaban significativamente afectadas en los usuarios que demostraban un uso agresivo de BZD, pero no en los usuarios que respetaban la dosis indicada dentro de los márgenes terapéuticos establecidos.



4.4. Deprescripción de BZD en PM

El uso del término de(s)prescripción ha aumentado en los últimos años entre profesionales y organizaciones sanitarias, y pese a que existe controversia por la existencia de dos variantes en castellano, desprescripción y deprescripción, los científicos se han inclinado por esta última, ya que evita secuencias de sonidos similares. Asimismo, Azparren en 2014 plantea la deprescripción, como la retirada gradual de medicamentos hasta suprimir en su totalidad el tratamiento en pacientes cuyo riesgo supera el beneficio.

Estudios como el de Gavilán (2015), describen que los médicos intentan disminuir o detener el tratamiento de BZD basándose en la experiencia y el juicio clínico, en lugar de utilizar un enfoque guiado por la evidencia. Posteriormente Sirois (2017), manifiesta que las PM presentan alta disposición inicial a participar en intervenciones médicas destinadas a la retirada de medicamentos. Expuesto lo anterior, surge la necesidad de consensuar una práctica de deprescripción que valore la predisposición del paciente y la correcta supervisión del profesional a cargo del proceso.

Pottie et al., (2018), presenta una pauta de deprescripción de BZD, la cual sugiere, se expongan al paciente argumentos sobre la necesidad de la retirada de estos medicamentos y que esta pauta se desarrolle en un plan de acción en conjunto con el paciente. En este contexto, la educación y el uso de técnicas de diálogo motivador juegan un rol importante. Para comenzar, el autor enfatiza la necesidad de concientizar al paciente sobre los siguientes temas: ineficacia de las BZD en terapias a largo plazo, riesgo asociado con el uso crónico de BZD, beneficios potenciales derivados de la reducción de la dosis o la retirada de estos medicamentos, importancia de la disminución gradual de la dosis del medicamento y garantías de apoyo ante eventuales problemas que puedan surgir durante todo el proceso.

Autores como, Dominguez (2016) y Jimenez (2018) concuerdan que el plan de retirada debe comenzar al momento de la prescripción y que esta debe quedar registrada por escrito.

En 2019, una revisión sistemática de Dou, C., cuyo propósito fue medir la tasa de éxito en la retirada de BZD, comparó la reducción gradual de la dosis versus el tratamiento estándar de interrupción abrupta, y demostró significativamente que la reducción gradual tenía una mayor tasa de éxito y aceptación en comparación con el tratamiento estándar. En conformidad con lo anterior, Baandrup en 2018 reafirma que el cese abrupto del tratamiento es traumático para el paciente, y refuerza rápidamente en éste la sensación de no poder prescindir del fármaco, incrementando así su dependencia.

Asimismo, Pottie (2018), y Baandrup en el mismo año, consideraron imprescindible individualizar cada caso, incorporar estrategias terapéuticas complementarias, y adecuarse a las situaciones de los pacientes. Una vez conseguido el acuerdo del paciente, se valorará el nivel de dependencia que pueda tener, en función del tiempo de consumo, la vida media, la potencia y la dosis de la BZD. Esto nos ayudará a determinar la rapidez con la que realizar la reducción de dosis.

Gorgels en 2005, sostiene que la retirada de las BZD en usuarios, luego de tratamientos prolongados, puede tardar de cuatro semanas a más de un año. Esta estrategia puede ser muy difícil y no en todos los casos se logrará el objetivo buscado. Así lo demuestra López (2012), en un estudio de deprescripción implementado por enfermeras de atención primaria en Barcelona, donde se identificaron 51 pacientes consumidores de BZD por un tiempo mayor a seis meses, a quienes se le redujo cada 2-4 semanas en un 25% la dosis inicial con el apoyo opcional de hidroxicina o valeriana, se observó que el 80,4% de los pacientes había suspendido la BZD y que el 64% de estos mantenía la

abstinencia al año. A los 12 meses aproximadamente 2/3 de los pacientes habían abandonado el tratamiento de BZD con éxito.

A lo largo de esta revisión se identificaron dos vías de deprescripción en las que se apreciaron resultados favorables, una consiste en una intervención “mínima” fundamentada en el envío de una carta a los consumidores crónicos de BZD con información escrita sobre los efectos desfavorables a largo plazo y de cómo hacer para reducir el consumo con una pauta de descenso gradual de dosis. Al final de la experiencia las PM consiguieron una tasa de abandono que osciló entre el 18% y el 22% (Gorgels, WJ., 2005). La segunda, propuesta por Domínguez (2016), consta de una intervención más estructurada, basada en una entrevista con un contenido estandarizado, realizado por el propio médico del paciente en la que se abordan diferentes aspectos del consumo crónico de BZD, y que se acompaña de una pauta de descenso gradual de dosis y de visitas de seguimiento. Este estudio evidenció un incremento en la tasa de abandono que osciló entre el 24% y el 64%.

Entonces, para aquellos que ya están recibiendo por un tiempo mayor de cuatro a seis semanas, se debe intentar iniciar la deshabituación en forma lenta y gradual, con una reducción del 10 a 25 % de la dosis total diaria (dependiendo del grado de dependencia) en intervalos de 2-3 semanas (Domínguez, 2016); acercándose al 10% cuanto mayor estime que va a ser la dependencia y al 25% cuando se supone una dependencia menor; aunque la mayoría se inclina por reducir el 25% ya que sería menos dificultoso al dosificar el tratamiento. (Artagaveytia, 2018)

Lee en 2019, observó que en la segunda mitad del proceso de deprescripción gradual a menudo se desarrollan síntomas asociados a la dependencia de BZD. Frente a esto Azparren (2014), enfatiza estar alerta a la aparición de dicha sintomatología y sugiere mantener la dosis durante dos semanas más antes de continuar el descenso, y en los casos en cuyos pacientes presentan abstinencia persistente en el tiempo, retomar la dosificación previa durante 2-3 semanas, antes de continuar el descenso más gradualmente, o en días alternos. En el caso de abstinencia persistente en cuyos pacientes se esté administrando una BZD de vida media corta, el autor recomienda sustituir a dosis equipotentes por una de mayor duración y menor potencia, como el lorazepam o diazepam, y luego retirarla en forma gradual. Esta medida debe ser evaluada en PM, debido a que la relación beneficio/riesgo puede ser desfavorable si tomamos en cuenta las posibles alteraciones en el metabolismo hepático que presentan estos pacientes (en cuyos casos no se recomienda cambiar a diazepam), además de la somnolencia diurna que podría ocasionar caídas.

Por otro lado, algunos estudios como el de Denis (2013), sobre los efectos de cambiar BZD con una acción de corta duración por un medicamento de acción prolongada (p. ej. diazepam) antes de llevar a cabo el procedimiento de deprescripción gradual de BZD, no mostraron que dicho procedimiento estuviera asociado con una mayor probabilidad de una retirada exitosa de BZD o un menor riesgo de aparición de síntomas de abstinencia.

En muchas ocasiones el único motivo por el que persiste el consumo es evitar el efecto desagradable de los síntomas de abstinencia (Pottie, 2018). En estos casos hay que

incrementar la motivación del paciente y que acepte el reto propuesto. Así lo plantea Domínguez (2016), quien aconseja realizar visitas de seguimiento cada dos a cuatro semanas mientras dure el proceso de deshabitación, en las que se aborden los posibles síntomas que vayan surgiendo, se refuercen los logros obtenidos y se proporcione apoyo, haciendo que el paciente se sienta escuchado, valorado y acompañado durante todo el proceso.

4.4.1. Deprescripción de BZD y abstinencia

Durante el proceso de deshabitación de BZD pueden aparecer síndromes derivados del consumo crónico. Según Domínguez (2016), cuando se interrumpe el consumo crónico de BZD se pueden desencadenar tres situaciones clínicamente distintas: síndrome de retirada o rebote, síndrome de recurrencia o recaída y síndrome de abstinencia. Este último descrito como el conjunto de síntomas que aparecen al frenar el consumo de un medicamento al cual se es adicto o dependiente; entre los síntomas psíquicos y psicomotores destacan el insomnio, palpitaciones, ansiedad, disminución del apetito y temblores. Lee, (2019) describe además que pudiese aparecer sintomatología somática similar a la gripe que incluya cefalea, sensación de debilidad general, fatiga, dolor muscular, sudoración excesiva y náuseas. El mismo autor, afirma que la mayoría de estos síntomas de abstinencia, a excepción del insomnio por rebote y la ansiedad, rara vez se presentan en personas que intentan retirar BZD indicadas para el insomnio, asimismo evidencia en sus estudios que la mayoría de las personas que decidieron reducir gradualmente la dosis de BZD informaron pocos síntomas de abstinencia, y si tales síntomas se desarrollaban, eran transitorios y manejables.

Por su parte Lopez, V. en 2010, describe que la intensidad de la abstinencia dependerá de las dosis utilizadas y el tiempo de duración del tratamiento, agrega además que pacientes con prescripción por motivos de ansiedad, podrían experimentar síntomas similares a los del estado ansioso inicial.

Loscertales en 2017, refiere que en el caso de que los síntomas de abstinencia sean de una gravedad inaceptable para el paciente, se continúe el tratamiento con la dosis actual de BZD durante una a dos semanas y después volver a la estrategia de reducción gradual del medicamento, pero más lento. Igualmente, Vicens et al., 2014 manifiestan que, en pacientes donde se distinga un fracaso en la estrategia de retirada, se establezca como alternativa un tratamiento intermitente en lugar de continuo, pues en estos casos, los beneficios del tratamiento superan los efectos negativos derivados de su utilización.

4.5. Alternativas coadyuvantes a la deprescripción de BZD

4.5.1. Psicoterapia

Azparren en 2014 considera añadir a la estrategia de deshabitación la terapia cognitivo-conductual (TCC) que se basa en identificar y corregir patrones de conducta inadecuados y aprender habilidades relativas a la higiene del sueño, control de estímulos y técnicas de relajación (ver tabla 4.4). El mismo autor observó que la psicoterapia resulta ser beneficiosa para las PM que sufren de insomnio crónico, aunque su eficacia puede empezar a constatarse a los meses de iniciada la retirada gradual de BZD.

Tabla 4.4.

Medidas de higiene de sueño. (Azparren, 2014)

| |
|--|
| <p>Irse a la cama sólo cuando se tenga sueño.</p> <p>Realizar un ejercicio moderado al final de la tarde.</p> <p>Mantener condiciones ambientales adecuadas (temperatura, ruidos, luz, etc.)</p> <p>Levantarse todos los días a la misma hora, incluidos los fines de semana.</p> <p>Evitar quedarse en la cama despierto más tiempo del necesario.</p> <p>Practicar ejercicios de relajación antes de acostarse.</p> <p>Reducir o evitar el consumo de alcohol, cafeína o hipnóticos.</p> <p>Evitar comidas copiosas antes de acostarse.</p> <p>Tomar baños de agua a temperatura corporal por su efecto relajante.</p> <p>Evitar actividades estresantes en las horas previas a acostarse.</p> <p>Evitar las siestas durante el día.</p> |
|--|

4.5.2. Los antidepresivos

A pesar de que no están reconocidos para este uso y existe evidencia incierta de su efectividad, los antidepresivos en dosis subterapéuticas se recetan ampliamente para tratar el insomnio. Se sabe que los tratamientos psicológicos como la TCC ayudan al insomnio, pero la disponibilidad es limitada. Por tanto, en ocasiones se prueban medicamentos alternativos, como los antidepresivos y los antihistamínicos. (Azparren, 2018).

Un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios de Everitt (2018), evidenció que la administración de antidepresivos ISRS se relacionan con mejoras significativas en la calidad del sueño comparadas con placebo al igual que los ATC que mostraron una mejoría moderada en la calidad del sueño sobre el placebo. Cabe señalar que la calidad de la evidencia es moderada por lo que el autor recomienda tener precaución a la hora de adoptar estas medidas.

En el mismo año Baandrup, evaluó los efectos beneficiosos y perjudiciales de las intervenciones farmacológicas para facilitar la interrupción del uso crónico de BZD, donde se incluyeron 38 ensayos (con 2543 participantes), los estudios más prolongados constataron un potencial beneficio de los ATC (imipramina, amitriptilina) respecto a otros medicamentos que no llegaron a resultados de mayor significancia.

4.5.3. Antihistamínicos AH1

Uno de los efectos adversos más frecuentes en antihistamínicos de primera generación es la somnolencia, esto explica su amplia utilización en el tratamiento para el insomnio, incluso como especialidades farmacéuticas publicitarias. Los más utilizados son, clorfenamina, hidroxicina, doxilamina, prometazina y difenhidramina. No obstante, Torales (2016), delimita que una desventaja de estos fármacos es el rápido desarrollo de tolerancia hipnótica, que puede llegar a ser completa a los tres días de tratamiento, ocasionando una retirada brusca del fármaco y originando, a su vez, un insomnio de rebote.

Por su parte Azparren en 2014, a través de un estudio realizado a 154 pacientes ambulatorios que consumían lorazepam por más de 3 meses y que se les administró hidroxicina de 25 mg para el manejo de abstinencia, demostró que no hubo mejoras significativas en comparación al placebo. El autor argumenta además que los criterios de Beers clasifican estos fármacos como “potencialmente inapropiados” en el manejo alternativo del insomnio en PM.

4.5.4. Melatonina

Brzezinski (2005), menciona la utilización de la melatonina en el tratamiento del insomnio primario en PM, a través de una administración gradual durante un periodo máximo de 13 semanas y que imite el perfil de secreción fisiológico de la hormona. Posteriormente en 2017, Vissers demostró que la melatonina mejora la calidad del sueño y acorta su periodo de latencia, agrega además, que luego de seis meses de tratamiento, no se presenta tolerancia, síntomas de abstinencia o insomnio de rebote. Por otro lado, el autor refiere que se necesita un mayor número de ensayos clínicos controlados para llegar a resultados más concluyentes.

4.5.5. Valeriana

La valeriana ha sido estudiada por sus efectos hipnóticos y sus propiedades para mejorar el descanso, jaquecas nerviosas y depresión. Lee (2019), en un metaanálisis evaluó su eficacia en PM con insomnio, demostrando un aumento no significativo del tiempo de latencia del sueño y una mejora de la calidad subjetiva del sueño en los pacientes

tratados con valeriana respecto a los tratados con placebos. Pese a esta modesta eficacia, la evidencia existente es insuficiente para recomendar su uso en insomnio, así como el empleo de otro tipo de hierbas sedantes. (Fernández, 2010).

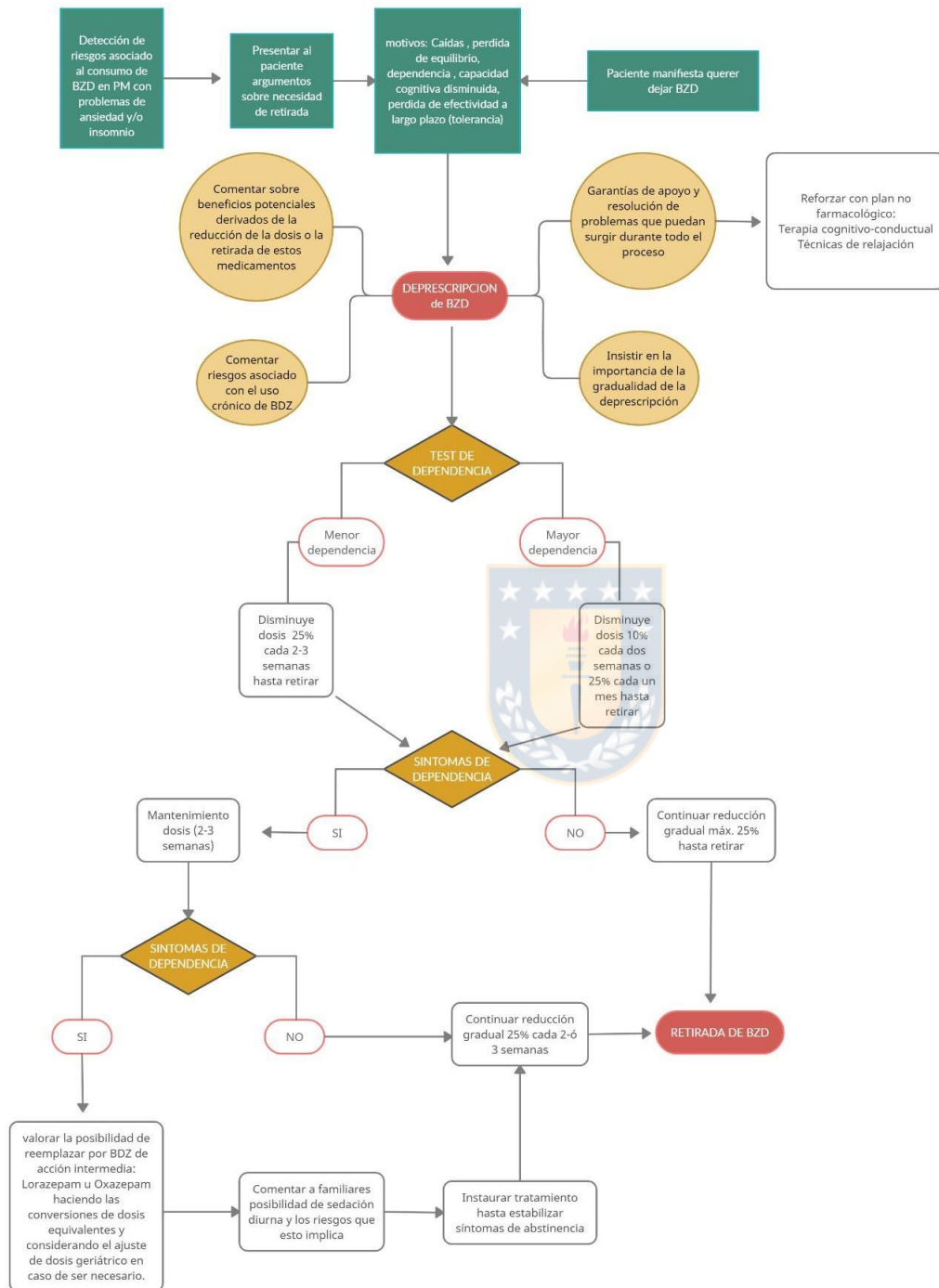
Según lo expuesto anteriormente se puede afirmar que el beneficio de añadir otros fármacos a la intervención estructurada es limitado. Así concluye Gould (2014), quien afirma que para minimizar el riesgo de dependencia-tolerancia y la aparición de los síndromes de interrupción del tratamiento, la entrevista médica y la relación médico paciente son las claves para una buena deprescripción y la mejor estrategia en términos de costo efectividad.



4.6. Algoritmo de apoyo en la toma de decisiones al deprescribir BZD en PM

En base a la evidencia presentada a lo largo de esta revisión y considerando la necesidad de agrupar y resumir las actuales pautas de deprescripción de BZD, se presenta a continuación al personal médico y de farmacia un algoritmo de elaboración propia cuyo objetivo es organizar y agilizar la toma de decisiones durante el proceso de deshabitación de dichos medicamentos en PM. Este algoritmo incluye información que aborda las etapas más relevantes del proceso como lo son la pesquisa de PM dependientes de BZD, concientización de los problemas derivados de su uso prolongado, valoración de la dependencia a estos fármacos, dosificación en el tiempo, desarrollo de abstinencia y alternativas para enfrentarla ordenadamente en un “paso a paso” metódico y estructurado, pero individualizado según las necesidades del paciente.

Figura 4.1. Algoritmo de apoyo en la toma de decisiones al deprescribir benzodiacepinas en personas mayores con insomnio y/o ansiedad.



*BZD: Benzodiacepina

5. CONCLUSIÓN

A lo largo de esta revisión se evidenció el amplio uso de BZD en PM de todo el mundo, consecuencia de su gran aceptación entre los consumidores, debido a su rapidez de acción y alta efectividad inicial. Las principales patologías asociadas a su consumo son el insomnio y la ansiedad, problemas habituales en pacientes por sobre los 65 años. Las distintas instituciones geriátricas americanas a través de los Criterios de Beers recomiendan evitar el uso de BZD en tratamiento de primera línea en PM que sufren de insomnio, así como la interrupción en quienes se administra. Es una práctica común en medicina intentar disminuir las dosis utilizando el juicio clínico y la experiencia, en lugar de pautas de deprescripción con enfoque estandarizado.

A medida que la duración del tratamiento se prolonga en el tiempo, la relación beneficio-riesgo es menos favorable, debido al posible desarrollo de dependencia tanto psicológica como física, tolerancia, trastornos cognitivos, riesgos de caídas, así como también síndrome de abstinencia tras su retirada.

Frente a lo expuesto, distintos médicos y científicos han abordado el tema, formulando distintas rutas de deprescripción de BZD, entre las cuales destacan por sus buenos resultados las pautas de intervención algo más estructuradas que incluyan una disminución gradual y progresiva de la dosis de BZD, basadas en la entrevista con contenidos estandarizados y que aborden diferentes aspectos del consumo crónico de

BZD, apoyando al paciente en caso de eventuales síntomas de abstinencia y/o dificultades en el proceso de deshabitación.

Los autores citados a lo largo de esta revisión se inclinan por una pauta de prescripción gradual de un 25% de la dosis cada dos o tres semanas. Esta pauta debe considerar el grado de dependencia del individuo, si la dependencia es mayor, los investigadores recomiendan una disminución de la dosis aún más gradual y prolongada; entregando además distintas alternativas y herramientas ante el desarrollo de abstinencia.

A excepción de algunas investigaciones que respaldan el uso de antidepresivos tricíclicos, no se encontraron estudios con resultados significativos que avalen el uso de medicamentos coadyuvantes en procesos de deshabitación. Por tanto, se puede afirmar que el beneficio que aporta añadir otros fármacos a la intervención estructurada es limitado; posicionando el apoyo psicológico, la terapia cognitivo-conductual, la educación y entrega de habilidades relativas a la higiene del sueño como las alternativas más eficaces en el proceso de prescripción de BZD.

6. REFERENCIAS

- Airagnes, G., Pelissolo, A., Lavallée, M., Flament, M., & Limosin, F. (2016). Benzodiazepine misuse in the elderly: risk factors, consequences, and management. *Current psychiatry reports*, 18(10), 89. Recuperado de <https://link.springer.com/article/10.1007/s11920-016-0727-9>
- American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel, Fick, D. M., Semla, T. P., Beizer, J., Brandt, N., Dombrowski, R., ... & Steinman, M. (2015). American Geriatrics Society 2015 updated beers criteria for potentially inappropriate medication use in older López Vantour, A., Aroche Arzuaga, A., Bestard Romero, J., & Ocaña Fontela, N. (2010). Uso y abuso de las benzodiacepinas. *Medisan*, 14(4), 0-0. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192010000400017&script=sci_arttext&tlng=pt
- Journal of the American Geriatrics Society*, 63(11), 2227-2246. Recuperado de https://agsjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/jgs.13702?casa_token=ME2g45hJN4kAAAAA%3Agv-ZF_mGGEJEW5Z9NxPZw8oWPTCHtj8vYeM8LprVdkVBNUe0UHK4kLX_ngvnB5epbbfznM5g8A7kBHY
- Schifano, F., Chiappini, S., Corkery, J. M., & Guirguis, A. (2019). An insight into Z-drug abuse and dependence: an examination of reports to the European Medicines Agency Database of Suspected Adverse Drug Reactions. *International Journal of Neuropsychopharmacology*, 22(4), 270-277. Recuperado de <https://academic.oup.com/ijnp/article/22/4/270/5306970?login=true>
- Arrizabalaga Aldalur, I., García Martínez, B., Benabdellah Abouhammadi, S., García Tirado, M. D. C., Pardo Cabello, A., & Parra Rosado, P. (2017). Ancianos con prescripción inapropiada; ¿deprescribimos?. *Rev. esp. geriatr. gerontol.(Ed. impr.)*, 102-103. Recuperado de <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/ibc-160805>
- Artagaveytia, P., Goyret, A., & Tamosiunas, G. (2018). Desafío terapéutico: desprescripción de benzodiacepinas. *Boletín Farmacológico*, 2018, vol. 9, nro. 1.

Azparren, A., & García, I. (2014). Estrategias para la deprescripción de benzodiazepinas. *Boletín de información farmacoterapéutica de Navarra*, 2-12. Recuperado de https://www.navarra.es/NR/rdonlyres/AB30A9A5-9907-4D68-A17A-C4AB0DC524D5/293282/Bit_v22n2.pdf

Baandrup, L., Ebdrup, BH, Rasmussen, J. O., Lindschou, J., Gluud, C. y Glenthoj, BY (2018). Intervenciones farmacológicas para la interrupción de las benzodiazepinas en usuarios crónicos de benzodiazepinas. *Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas*, (3). Recuperado de <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011481.pub2/full>

Bella Beorlegui, M., Esandi Larramendi, N., & Carvajal Valcárcel, A. (2017). La prevención de caídas recurrentes en el paciente anciano. *Gerokomos*, 28(1), 25-29. Recuperado de http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=s1134-928x2017000100006

Bielli, A., Bacci, P., Bruno, G., Calisto, N., & Navarro, S. (2017). La controversia científico-técnica sobre las benzodiazepinas en profesionales de la salud pública de Uruguay. *Physis: Revista de Saúde Coletiva*, 27, 933-958. Recuperado de <https://www.scielo.org/article/physis/2017.v27n4/933-958/>

Bozzo, G. (2010). *Estudio cualitativo del uso de ansiolíticos en pacientes de farmacias comunitarias salcobrand de la ciudad de Valdivia* (Doctoral dissertation, Tesis de Grado presentada como parte de los requisitos para optar al Título de Químico Farmacéutico. Universidad Austral de Chile: 2010. p: 10). Recuperado de <http://cybertesis.uach.cl/tesis/uach/2010/fcb793e/doc/fcb793e.pdf>

Brzezinski, A., Vangel, M. G., Wurtman, R. J., Norrie, G., Zhdanova, I., Ben-Shushan, A., & Ford, I. (2005). Effects of exogenous melatonin on sleep: a meta-analysis. *Sleep medicine reviews*, 9(1), 41-50. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1087079204000607>

Canadian Psychiatric Association. (2006). Clinical practice guidelines. Management of anxiety disorders. *Canadian journal of psychiatry. Revue canadienne de psychiatrie*, 51(8 Suppl 2), 9S. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16933543/>

- Cantero, M. D. (2018). Uso prolongado de benzodicepinas en el paciente anciano. *European Journal of Health Research:(EJHR)*, 4(2), 89-97. Recuperado de <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7041903>
- Castillo, C. S. A. (2019). Prescripción de benzodicepinas en atención primaria: ¿vamos por buen camino? *Revista Chilena de Medicina Familiar*, 1(13), 4-13. Recuperado de <https://www.revistachilenademedicinafamiliar.cl/index.php/sochimef/article/view/319>
- Carr, F., Tian, P., Chow, J., Guzak, J., Triscott, J., Mathura, P., ... & Dobbs, B. (2019). Deprescribing benzodiazepines among hospitalised older adults: quality improvement initiative. *BMJ open quality*, 8(3), e000539. Recuperado de <https://bmjopenquality.bmj.com/content/8/3/e000539.abstract>
- Danza, A., Cristiani, F., & Tamosiunas, G. (2009). Riesgos asociados al uso de Benzodicepinas: Benzodiazepine-related risks. *Archivos de medicina interna*, 31(4), 103-108. Recuperado de <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ami/v31n4/v31n4a05.pdf>
- Denis, C., Fatseas, M., Lavie, E., & Auriacombe, M. (2006). Pharmacological interventions for benzodiazepine mono-dependence management in outpatient settings. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (3). Recuperado de <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD005194.pub2/abstract>
- Domínguez, V., Collares, M., Ormaechea, G., & Tamosiunas, G. (2016). Uso racional de benzodicepinas: hacia una mejor prescripción. *Revista Uruguaya de Medicina Interna*, 1(3), 14-24. Recuperado de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S2393-67972016000300002&script=sci_arttext
- Donnelly, K., Bracchi, R., Hewitt, J., Routledge, PA y Carter, B. (2017). Benzodicepinas, medicamentos Z y el riesgo de fractura de cadera: una revisión sistemática y un metanálisis. *PloS uno*, 12 (4), e0174730. Recuperado de <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0174730>

- Dou, C., Rebane, J. y Bardal, S. (2019). Intervenciones para mejorar el éxito de la reducción gradual de las benzodiazepinas en los ancianos: una revisión sistemática. *Envejecimiento y salud mental*, 23 (4), 411-416. Recuperado de <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1080/13607863.2017.1423030>
- Ettcheto Arriola, M., Olloquequi González, J., Sánchez-López, E., Busquets Figueras, O., Cano Fernández, A., Manzine, P., ... & Camins Espuny, A. (2020). Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Frontiers in Aging Neuroscience*, 2020, vol. 11, num. 344. Recuperado de <https://doi.org/10.3389/fnagi.2019.00344>
- Everitt, H., Baldwin, DS, Stuart, B., Lipinska, G., Mayers, A., Malizia, AL, ... y Wilson, S. (2018). Antidepresivos para el insomnio en adultos. *Base de datos Cochrane de revisiones sistemáticas*, (5). Recuperado de <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD010753.pub2/full>
- Farrell, B., Tsang, C., Raman-Wilms, L., Irving, H., Conklin, J., & Pottie, K. (2015). What are priorities for deprescribing for elderly patients? Capturing the voice of practitioners: a modified delphi process. *PloS one*, 10(4), e0122246. Recuperado de <https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0122246>
- Fernández-San-Martín, M. I., Masa-Font, R., Palacios-Soler, L., Sancho-Gómez, P., Calbó-Caldentey, C., & Flores-Mateo, G. (2010). Effectiveness of Valerian on insomnia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Sleep Medicine*, 11(6), 505-511. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1389945710001000>
- Fuentes Hita, M., & Gascón Reyes, S. (2018). Rol de enfermería en la deprescripción de las benzodiazepinas en personas mayores: Revisión bibliográfica. Recuperado de http://repositori.urv.cat/estatic/TFG0011/en_TFG1675.html
- Gavilán-Moral, E., Villafaina-Barroso, A., Jiménez-de Gracia, L., & Santana, M. D. C. G. (2012). Ancianos frágiles polimedicados: ¿ es la deprescripción de medicamentos la salida?. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*, 47(4), 162-167. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0211139X12000601>

- Gómez, S., León, T., Macuer, M., Alves, M., & Ruiz, S. (2017). Uso de benzodicepinas en adultos mayores en América Latina. *Revista médica de Chile*, 145(3), 351-359. Recuperado de https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?pid=S0034-98872017000300009&script=sci_arttext&tlng=p
- Gorgels, W. J., Voshaar, R. C. O., Mol, A. J., van de Lisdonk, E. H., van Balkom, A. J., van den Hoogen, H. J., ... & Zitman, F. G. (2005). Discontinuation of long-term benzodiazepine use by sending a letter to users in family practice: a prospective controlled intervention study. *Drug and alcohol dependence*, 78(1), 49-56. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0376871604002613>
- Gould, R. L., Coulson, M. C., Patel, N., Highton-Williamson, E., & Howard, R. J. (2014). Interventions for reducing benzodiazepine use in older people: meta-analysis of randomised controlled trials. *The British Journal of Psychiatry*, 204(2), 98-107. Recuperado de <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/interventions-for-reducing-benzodiazepine-use-in-older-people-metaanalysis-of-randomised-controlled-trials/35BB3626E8ED6C6D9C947F30D5621DFB>
- Gunja, N. (2013). In the Zzz zone: the effects of Z-drugs on human performance and driving. *Journal of Medical Toxicology*, 9(2), 163-171. Recuperado de <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs13181-013-0294-y>
- Gutiérrez-Valencia, M., & Martínez-Velilla, N. (2017). Deprescription, what are we talking about?. *Farmacia hospitalaria: organo oficial de expresion cientifica de la Sociedad Espanola de Farmacia Hospitalaria*, 41(4), 567. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28683712/>
- Jiménez, Ó. E., Aniés, M. P. A., Caldentey, C. V., Rubio, F. G., Rodríguez, M. A. H., & Manuel, M. S. (2018). Deprescribiendo para mejorar la salud de las personas o cuando deprescribir puede ser la mejor medicina. *Atención Primaria*, 50, 70-79. Recuperado de <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0212656718305109>
- Lee, JY, Farrell, B. y Holbrook, AM (2018). Deprescripción de agonistas de receptores de benzodiazepina para el insomnio: una revisión y mensajes clave de las guías de práctica. *Archivos polacos de medicina interna*, 129 (1), 43-49. Recuperado de <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30543200/>

- Liu, L., Jia, L., Jian, P., Zhou, Y., Zhou, J., Wu, F. y Tang, Y. (2020). Los efectos del uso y abuso de benzodiazepinas sobre la cognición en los ancianos: una revisión sistemática y un metanálisis de estudios comparativos. *Fronteras en psiquiatría*, 11, 755. Recuperado de https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fpsy.2020.00755/full?utm_source=ground.news&utm_medium=referral
- Lopez-Peig, C., Mundet, X., Casabella, B., del Val, J. L., Lacasta, D., & Diogene, E. (2012). Analysis of benzodiazepine withdrawal program managed by primary care nurses in Spain. *BMC research notes*, 5(1), 1-8. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23237104>
- López Vantour, A., Aroche Arzuaga, A., Bestard Romero, J., & Ocaña Fontela, N. (2010). Uso y abuso de las benzodiazepinas. *Medisan*, 14(4), 0-0. Recuperado de http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1029-30192010000400017&script=sci_arttext&tlng=pt
- Loscertales, H. R., Wentzky, V., Dürsteler, K., Strasser, J., Hersberger, K. E., & Arnet, I. (2017). Successful withdrawal from high-dose benzodiazepine in a young patient through electronic monitoring of polypharmacy: a case report in an ambulatory setting. *Therapeutic Advances in Psychopharmacology*, 7(5), 181-187. Recuperado de <https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/2045125317690502>
- Manconi, M., Ferri, R., Miano, S., Maestri, M., Bottasini, V., Zucconi, M., & Ferini-Strambi, L. (2017). Sleep architecture in insomniacs with severe benzodiazepine abuse. *Clinical Neurophysiology*, 128(6), 875-881. Recuperado de https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1388245717300974?casa_token=ulU_rDU4h_MAAAAA:wifYccfY8fUgZaNHQFijLBU5SsJdfk68bpNv8KU3DYdHUTHYPNYC00T-ILMDCIkM4BHR2FbWzo
- Matud Aznar M, García Pérez L, Bethencourt Pérez J, Rodríguez Wangüemert C. Género y uso de medicamentos ansiolíticos e hipnóticos en España. *Journal of Feminist, Gender and Women Studies* [Internet]. 2017 [citado 9 May 2018];5: p.23- 31. Recuperado de <https://revistas.uam.es/revIUEM/article/view/8914>
- Maust, D. T., Lin, L. A., & Blow, F. C. (2019). Benzodiazepine use and misuse among adults in the United States. *Psychiatric services*, 70(2), 97-106. Recuperado de <https://ps.psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/appi.ps.201800321>

McCrae, C. S., Curtis, A. F., Williams, J. M., Dautovich, N. D., McNamara, J. P. H., Stripling, A., Dzierzewski, J. M., Chan, W. S., Berry, R. B., McCoy, K. J. M., & Marsiske, M. (2018). Efficacy of brief behavioral treatment for insomnia in older adults: examination of sleep, mood, and cognitive outcomes. *Sleep Medicine*, 51, 153-166. Recuperado de <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.05.018>

Mets, M. A., Volkerts, E. R., Olivier, B., & Verster, J. C. (2010). Effect of hypnotic drugs on body balance and standing steadiness. *Sleep medicine reviews*, 14(4), 259-267. Recuperado de https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S108707920900118X?casa_tok=en=AaS_Ca0004AAAA:1mJBsv8tdxY4PEyRfB01u8IX3u3KTs_k0N6pLm55p6VfWa bpxYWfkoUObwiTRYqrfnSgbk8qQfA

Ministerio de Salud. Subsecretaría de Salud Pública. (2019). Recomendaciones para el uso de fármacos en las personas mayores Basadas en los Criterios de Beers y STOPP-START. ACTUALIZACIÓN MANUAL DE GERIATRÍA PARA MÉDICOS, 1(1), 393-400.

Mokhar, A., Tillenburg, N., Dirmaier, J., Kuhn, S., Härter, M., & Verthein, U. (2018). Potentially inappropriate use of benzodiazepines and z-drugs in the older population—analysis of associations between long-term use and patient-related factors. *PeerJ*, 6, e4614. Recuperado de https://peerj.com/articles/4614/?utm_source=TrendMD&utm_campaign=PeerJ_TrendMD_1&utm_medium=TrendMD

Montes, E., Plasencia, M., & Peris, A. (2014). Uso adecuado de benzodiazepinas en insomnio y ansiedad. *bolcan*, 6(1), 1-8. Recuperado de https://www3.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/content/26065e47-546c-11e4-8ab3-a978c4456e39/BOLCAN_Vol6_n1_Uso_adecuado_de%20BZD_

National Institute for Health and Care Excellence, Guidance on the use of zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia. Recuperado de <https://www.nice.org.uk/guidance/ta77>. Accessed October 12, 2018

National Institute for Clinical Excellence. (2004). *Zaleplon, zolpidem and zopiclone for the short-term management of insomnia*. National Institute for Clinical Excellence. Recuperado de

Pottie, K., Thompson, W., Davies, S., Grenier, J., Sadowski, C. A., Welch, V., ... & Farrell, B. (2018). Deprescribing benzodiazepine receptor agonists: Evidence-based clinical practice guideline. *Canadian Family Physician*, 64(5), 339-351. Recuperado de https://www.cfp.ca/content/64/5/339?mc_cid=f9587cfd0b&mc_eid=c762c3d1ae

Sirois, C., Ouellet, N., & Reeve, E. (2017). Community-dwelling older people's attitudes towards deprescribing in Canada. *Research in Social and Administrative Pharmacy*, 13(4), 864-870. Recuperado de https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S155174111630359X?casa_token=vNvP2BTmtCIAAAA:hDN7oUNuVJtzfZmEoCokjFLtZhONnhNzdyp1kH2Ouax6Bq9U7uYGmzog5JKAL2sWbEGAtroPc0

Speranza, N., Domínguez, V., Pagano, E., Artagaveytia, P., Olmos, I., Toledo, M., & Tamosiunas, G. (2015). Consumo de benzodicepinas en la población uruguaya: un posible problema de salud pública. *Revista Médica del Uruguay*, 31(2), 112-119. Recuperado de http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?pid=S1688-03902015000200005&script=sci_arttext&tlng=pt

Torales, J. (2016). Lo que todo médico internista debe saber acerca del manejo farmacológico del insomnio. *Revista Virtual de la Sociedad Paraguaya de Medicina Interna*, 101-111. Recuperado de <https://www.revistaspmi.org.py/index.php/rvspmi/article/view/89>

Soyka, M. (2017). Treatment of benzodiazepine dependence. *New England Journal of Medicine*, 376(12), 1147-1157. Recuperado de <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1611832>

Tyrer, P. (1993). ABC of sleep disorders. Withdrawal from hypnotic drugs. *BMJ: British Medical Journal*, 306(6879), 706. Recuperado de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1677114/>

Vicens, C., Bejarano, F., Sempere, E., Mateu, C., Fiol, F., Socias, I., ... & Leiva, A. (2014). Comparative efficacy of two interventions to discontinue long-term benzodiazepine use: cluster randomised controlled trial in primary care. *The British Journal of Psychiatry*, 204(6), 471-479. Recuperado de <https://www.cambridge.org/core/journals/the-british-journal-of-psychiatry/article/comparative-efficacy-of-two-interventions-to-discontinue-longterm-benzodiazepine-use-cluster-randomised-controlled-trial-in-primary-care/ED1FF3A08A0B01C169315989BBCF8FE9>

Vissers, F. H., Knipschild, P. G., & Crebolder, H. F. (2007). Is melatonin helpful in stopping the long-term use of hypnotics? A discontinuation trial. *Pharmacy World & Science*, 29(6), 641-646.

